

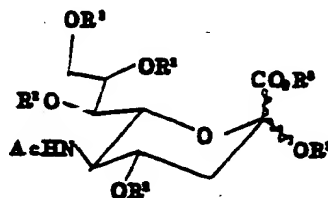


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07H 15/203, C07J 17/00	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/21198 (43) 国際公開日 1993年10月28日 (28.10.1993)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/00466 (22) 国際出願日 1993年4月13日 (13. 04. 93) (30) 優先権データ 特願平4/92953 1992年4月13日 (13. 04. 92) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) メクト株式会社 (MECT CORPORATION) [JP/JP] 〒163-04 東京都新宿区西新宿2-1-1 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 沼田昌明 (NUMATA, Masaaki) [JP/JP] 石井隆幸 (ISHII, Takayuki) [JP/JP] 杉本 守 (SUGIMOTO, Mamoru) [JP/JP] 菅井 啓 (SUGAI, Kei) [JP/JP] 杉山直和 (SUGIYAMA, Naokazu) [JP/JP] 〒163-04 東京都新宿区西新宿2-1-1 メクト株式会社内 Tokyo, (JP) 小川智也 (OGAWA, Tomoya) [JP/JP] 〒180 東京都武蔵野市吉祥寺北町3-6-6-3-101 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 中村 稔, 外 (NAKAMURA, Minoru et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo, (JP)	(81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FI, FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), HU, IE (欧州特許), IT (欧州特許), KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), NO, PT (欧州特許), RU, SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : NOVEL SIALYLSTEROID

(54) 発明の名称 新規シアリルステロイド



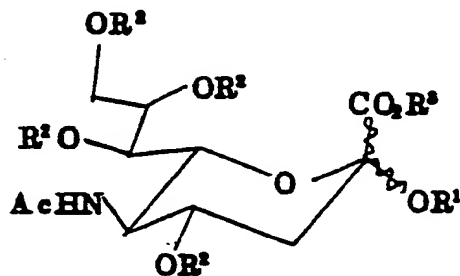
(1)

(57) Abstract

Sialic acid derivatives of cortison, dexamethasone and vitamin D₃ represented by general formula (I), wherein R¹ represents a steroid residue selected from among cortisone, dexamethasone and vitamin D₃; R² represents hydrogen or acetyl; and R³ represents hydrogen or lower alkyl. These derivatives not only retain the drug effects inherent in the steroids, but also exhibit no or little side effects even after being used for long and have an improved solubility in water. Further, the sialylated vitamin D₃ has a long half-life period in blood.

(57) 要約

下記式で示されるコルチゾン、デキサメタゾン及びビタミンD₃のシアル酸誘導体。これら本発明のシアルルステロイドは、ステロイド本来の薬効を保持するとともに、長期間使用しても副作用を併発することがなく又は副作用が軽減され、水に対する溶解性も向上する。またビタミンD₃にシアル酸を結合させたものは、血中半減期が長い。



式中R¹はコルチゾン、デキサメタゾン、ビタミンD₃から選ばれるステロイド残基であり、R²は水素原子又はアセチル基であり、R³は水素原子又は低級アルキル基である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CS チェコスロヴァキア
CZ チェコ共和国
DE ドイッチ
DK デンマーク
FI フィンランド
ES スペイン

FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
KZ カザフスタン
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア

MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
SU ソビエト連邦
TD チャド
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国
VN ヴェトナム

明細書

新規シアリルステロイド

〔技術分野〕

本発明は新規なシアリルステロイドに関する。

〔背景技術〕

ステロイドは非常に広範な疾患に効果があり、また作用も強いことから、臨床で幅広く用いられているが、副作用も強く使用が制限されている。そこで、上記医薬としての作用効果を保持するとともに、副作用のない又は軽減されたステロイド誘導体の開発が望まれている。

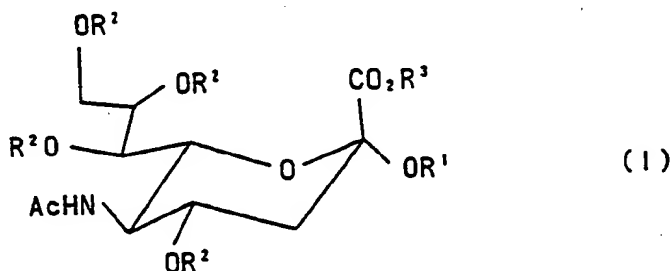
一方、シアル酸は天然に遊離状態でも存在するが、大部分はムコ多糖、糖蛋白質、糖ペプチド、糖脂質分子中に結合して存在している。

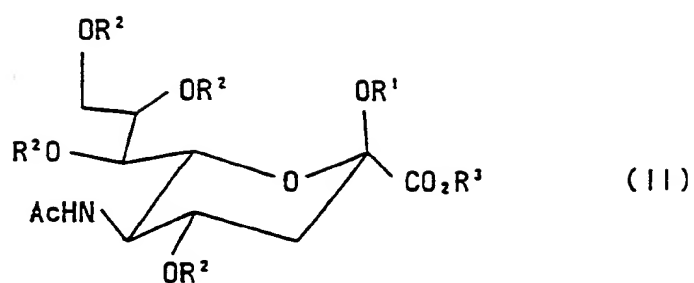
本発明者らはこれまでにある種のステロイドにシアル酸を結合させることによりステロイドの副作用を軽減できることを見出している。

本発明の目的は、医薬としての作用効果を保持するとともに、副作用のない又は軽減された新規なステロイド誘導体を提供することである。

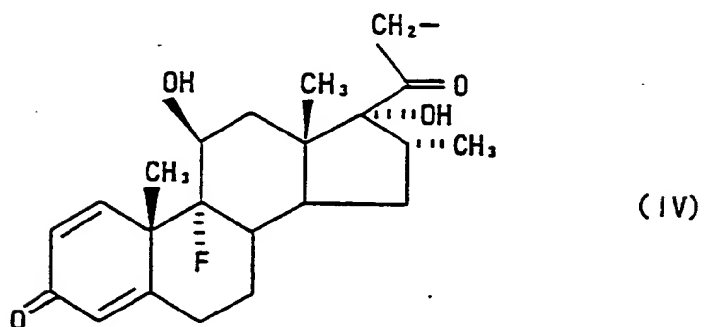
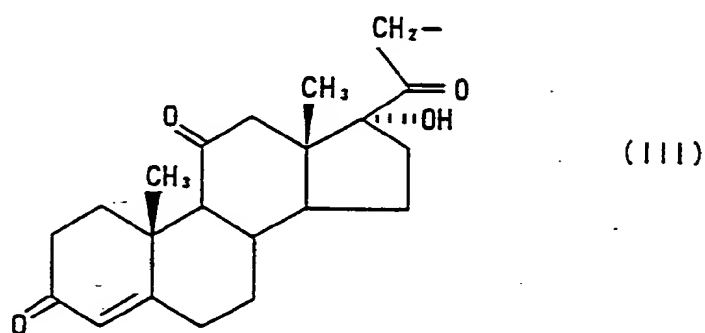
〔発明の開示〕

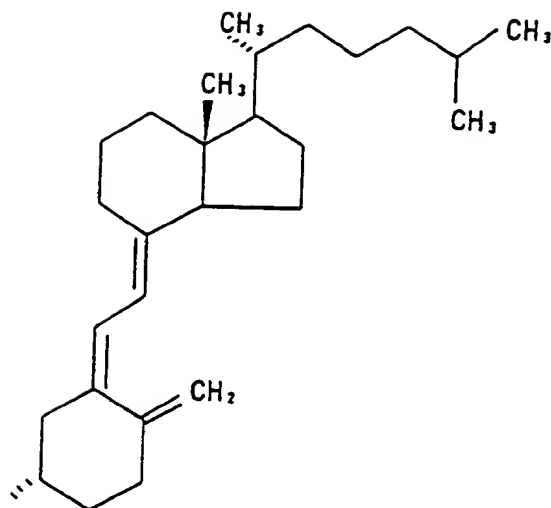
本発明は、下記の一般式（I）又は（II）で表される新規シアリルステロイド又はその塩を提供するものである。





式中 R^1 は下記の式 (III)、(IV) 又は (V) で表されるステロイド残基であり、 R^2 は水素原子又はアセチル基であり、 R^3 は水素原子又は低級アルキル基である。



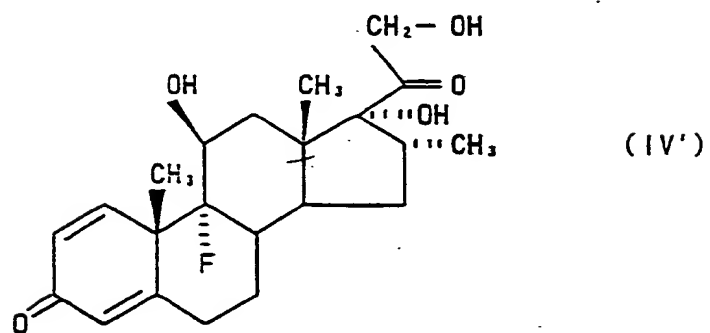
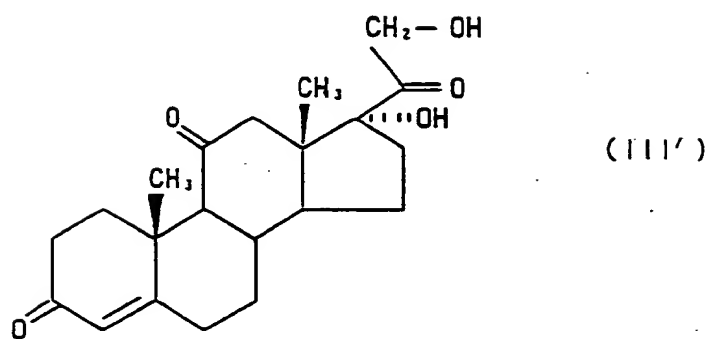
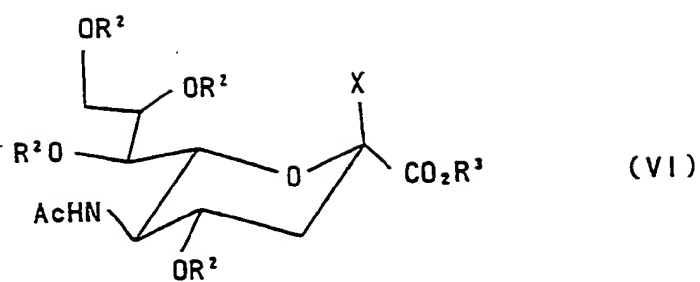


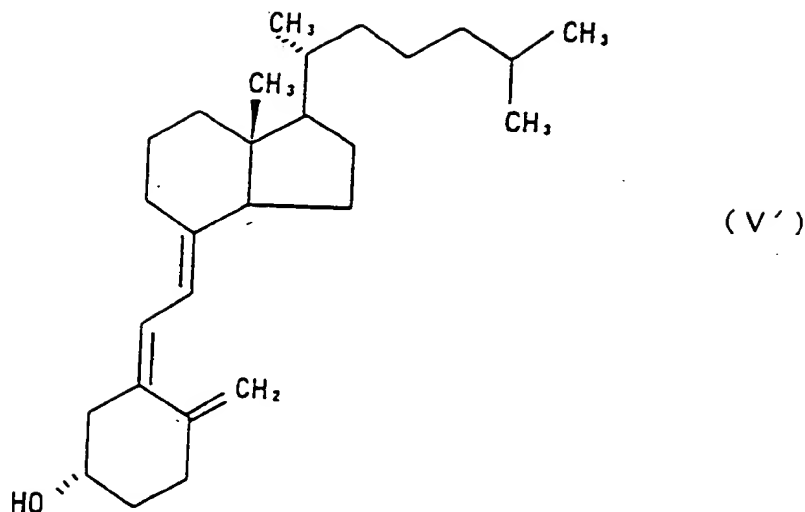
(V)

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の化合物のステロイド成分は、コルチゾン、デキサメタゾン及びビタミンD₃である。コルチゾンは副腎皮質から抽出された糖質代謝促進作用を有する副腎皮質ホルモンの一種であり、リウマチ性関節炎その他の炎症に抗炎症剤として、また抗アレルギー剤として使用されている。デキサメタゾンも合成副腎皮質ホルモンの一種であり、副腎皮質機能不全の改善、リウマチ性関節炎その他の炎症に抗炎症剤として、また抗アレルギー剤として使用されている。ビタミンDとしてはビタミンD₁～D₃など数種が知られ、重要なものはビタミンD₂及びビタミンD₃である。ビタミンDは腸からのカルシウムの吸収を促進し、血液中のカルシウム量を調節する。その欠如は成長障害を起こし佝僂病の原因となる。これらはいずれも大量に用いると過剰症障害を起こす。

本発明のシアリルステロイドは、下記の式 (VI) で表されるシアリ酸ハライドと下記の式 (III')、(IV')又は (V') で表されるステロイドを触媒存在下で縮合させ、必要により脱保護することにより容易に製造することができる。本発明のシアリルステロイドの塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、アンモニウム塩等が挙げられる。





式 (VI) 中、 R^2 はアセチル基であり、 R^3 は低級アルキル基、例えば、メチル基であり、 X はハロゲン原子、例えば、塩素原子、臭素原子である。

縮合反応の溶媒としては CH_2Cl_2 、THF、 CH_3CN 、 $CHCl_3$ 等が、触媒としては $HgBr_2-Hg(CN)_2$ 、 $AgOTf$ 、 Ag_2CO_3 等が使用できる。この反応は温度 $-20^\circ C \sim 30^\circ C$ 、10分～24時間で十分に進行する。

脱保護の際の溶媒としては MeOH-水、MeOH等が、触媒としては、NaOH、 $NaOCH_3$ 、KOH、LiOH、 K_2CO_3 等が使用できる。この反応は $0^\circ C \sim 30^\circ C$ 、30分～24時間で十分に進行する。

[産業上の利用可能性]

本発明のシアリルステロイドは、ステロイド本来の薬効を保持するとともに、長期間使用しても副作用を併発することがなく又は副作用が軽減され、水に対する溶解性も向上する。またビタミンD₃ にシアリ酸を結合させたものは、血中半減期が長くなる。

[発明を実施するための最良の形態]

以下、実施例及び試験例により本発明を更に詳細に説明する。

実施例 1

活性化したモレキュラーシーブ 4 A1.5 g にコルチゾン(化合物 1 ; 式(III'))

212 mg (0.59 mmol)、 $\text{Hg}(\text{CN})_2$ 106 mg (0.41 mmol)、 HgBr_2 48 mg (0.13 mmol)、 CH_2Cl_2 2 mlを加え、 -10°C でジクロロメタン1 mlに溶解した2-クロロ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-N-アセチルノイラミン酸メチル (化合物2; 式(VI)において R^2 がアセチル基であり、 R^3 がメチル基でありXがクロルである化合物) (Cl体) 100 mg (0.20 mmol)を2回加え、そのまま40時間攪拌した。反応液をセライト濾過後留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (60 g、トルエン:エタノール=1:2、クロロホルム:メタノール=9:1)で精製した。化合物3 (式(I)において R^1 が式(III)で表されるコルチゾン残基であり、 R^2 がアセチル基であり、 R^3 がメチル基である化合物) 及び化合物4 (式(II)において R^1 が式(III)で表されるコルチゾン残基であり、 R^2 がアセチル基であり、 R^3 がメチル基である化合物)が得られた。

化合物3: 74.4 mg (23%)

Rf=0.05 (トルエン:メタノール=9:1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, TMS, CDCl_3) δ_{H} : 0.623(s, 3H, CH_3)、1.398(s, 3H, CH_3)、1.871(s, 3H, Ac)、2.047(s, 6H, 2Ac)、2.159(s, 3H, Ac)、2.833(dd, 1H, $J=4.4, 12.5\text{Hz}$, H-3eq.(NeuAc))、3.677(dd, 1H, $J=2.2, 10.6\text{Hz}$, H-6)、3.800(s, 3H, OCH_3)、4.031[q, 1H, $J=10.3\text{Hz}$, H-5(NeuAc)]、4.055[dd, 1H, $J=5.5, 12.5\text{Hz}$, H-9(NeuAc)]、4.186(d, 1H, $J=19.4\text{Hz}$, H-21)、4.265[dd, 1H, $J=2.6, 12.5\text{Hz}$, H-9'(NeuAc)]、4.917[ddd, 1H, $J=4.8, 10.6, 12.1\text{Hz}$, H-4(NeuAc)]、5.097[d, 1H, $J=10.3\text{Hz}$, NH(NeuAc)]、5.318[dd, 1H, $J=2.6, 9.9\text{Hz}$, H-7(NeuAc)]、5.369(d, 1H, $J=19.4\text{Hz}$, H-21)、5.487[ddd, 1H, $J=2.6, 5.5, 9.5\text{Hz}$, H-8(NeuAc)]、5.727(s, 1H, H-4)。

$\text{C}_{41}\text{H}_{55}\text{NO}_{17}$ として

理論値 C; 59.05, H; 6.65, N; 1.68

実測値 C; 58.88, H; 6.60, N; 1.59

化合物4: 64.0 mg (20%)

Rf=0.09 (トルエン:メタノール=9:1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, TMS, CDCl_3) δ_{H} : 0.641(s, 3H, CH_3)、1.412(s, 3H,

CH₃)、1.899(s, 3H, Ac)、2.016(s, 3H, Ac)、2.028(s, 3H, Ac)、2.041(s, 3H, Ac)、2.152(s, 3H, Ac)、2.522[dd, 1H, J=5.1, 13.2Hz, H-3eq(NeuAc)]、3.832(s, 3H, OCH₃)、4.119[q, 1H, J=10.3Hz, H-5(NeuAc)]、4.434(d, 1H, J=18.3Hz, H-21)、4.565[dd, 1H, J=1.8, 10.6Hz, H-9(NeuAc)]、4.874(d, 1H, J=18.7Hz, H-21)、5.128[m, 1H, H-8(NeuAc)]、5.149[dd, 1H, J=2.2, 11.0Hz, H-9'(NeuAc)]、5.360[t, 1H, J=1.8Hz, H-7(NeuAc)]、5.391(m, 1H, H-4(NeuAc))、5.733(s, 1H, H-3)。

C₄₁H₅₅NO₁₇として

理論値 C ; 59.05, H ; 6.65, N ; 1.68

実測値 C ; 59.10, H ; 6.75, N ; 1.68

化合物 3 52.3 mg (62.7 μmol) をメタノール 2 ml に溶かし、1 N ナトリウムメトキシド 30 μl を加え、20°C で 18 時間攪拌した後減圧留去した。残渣をメタノール 2 ml と水 1 ml に溶かし、20°C で 18 時間攪拌した。反応液を減圧留去後セファデックス LH-20 (メタノール溶出) で精製し、化合物 5 (式 (I) において R¹ が式 (III) で表されるコルチゾン残基であり、R² が水素原子であり、R³ がナトリウムである化合物) を得た。

化合物 5 : 35.7 mg (85%)

R_f = 0.26 (酢酸エチル : エタノール : 水 = 5 : 2 : 1)

¹H-NMR (500 MHz, TMS, CD₃OD) δ_H ; 0.615(s, 3H, CH₃)、1.423(s, 3H, CH₃)、1.736[t, 1H, J=12.5Hz, H-3ax(NeuAc)]、2.003(s, 3H, NAc)、2.839[dd, 1H, J=4.0, 12.5Hz, H-3eq(NeuAc)]、3.518[dd, 1H, J=1.8, 9.2Hz, H-6(NeuAc)]、3.568[m, 1H, H-8(NeuAc)]、3.649[m, 1H, H-4(NeuAc)]、4.512(d, 1H, J=18.3Hz, H-21)、4.755(d, 1H, J=18.3Hz, H-21)、5.711(s, 1H, H-4)。

化合物 4 50.1 mg (74.3 μmol) をメタノール 2 ml に溶かし、1 N ナトリウムメトキシド 30 μl を加え、20°C で 18 時間攪拌した後、減圧留去した。残渣をメタノール 2 ml と水 1 ml に溶かし、20°C で 18 時間攪拌した。反応液を減圧留去後セファデックス LH-20 (メタノール溶出) で精製し、化合物 6 (式 (II) において R¹ が式 (III) で表されるコルチゾン残基であり、R² が水素原子であり、R³ がナトリウムである化合物) を得た。

化合物 6 : 33.6 mg (83%)

Rf = 0.22 (酢酸エチル : エタノール : 水 = 5 : 2 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, TMS, CD_3OD) δ_{H} ; 0.623(s, 3H, CH_3)、1.422(s, 3H, CH_3)、1.663[dd, 1H, $J=11.4, 12.8\text{Hz}$, H-3ax(NeuAc)]、1.978(s, 3H, NAc)、2.412[dd, 1H, $J=5.1, 12.8\text{Hz}$, H-3eq(NeuAc)]、3.616[dd, 1H, $J=5.9, 11.4\text{Hz}$, H-9(NeuAc)]、3.682[td, 1H, $J=2.9, 9.2\text{Hz}$, H-8(NeuAc)]、3.714[dd, 1H, $J=1.1, 10.6\text{Hz}$, H-7(NeuAc)]、3.798[dd, 1H, $J=2.6, 11.4\text{Hz}$, H-9'(NeuAc)]、3.958[t, 1H, $J=10.3\text{Hz}$, H-5(NeuAc)]、4.104[dt, 1H, $J=4.8, 10.3\text{Hz}$, H-4(NeuAc)]、4.280(d, 1H, $J=18.3\text{Hz}$, H-21)、4.648(d, 1H, $J=18.3\text{Hz}$, H-21)、5.709(s, 1H, H-4)。

実施例 2

活性化したモレキュラーシーブ 3A 2 g とモレキュラーシーブ 4A 1 g にデキサメタゾン (化合物 10) 950 mg (2.42 mmol)、 $\text{Hg}(\text{CN})_2$ 480 mg (1.3 mmol)、 HgBr_2 1.06 g (4.1 mmol)、アセトニトリル 8 ml を加え、 -10°C でクロロホルム 2 ml に溶かした 2-クロロ-4, 7, 8, 9-テトラ- O -アセチル-N-アセチルノイラミン酸メチル (化合物 2) (Cl 体) 3.703 g (7.26 mmol) を加え、 20°C で 18 時間攪拌した。反応液にテトラヒドロフラン 5 ml を加え、6 時間攪拌した。反応液をセライト濾過後減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g、トルエン : 酢酸エチル = 1 : 2、次いでクロロホルム : メタノール = 9 : 1) 続いて、ローバーカラム (登録商標) (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製した。化合物 11 (式 (I)) において R^1 が式 (IV) で表されるデキサメタゾン残基であり、 R^2 がアセチル基であり、 R^3 がメチル基である化合物) 及び化合物 12 (式 (II)) において R^1 が式 (IV) で表されるデキサメタゾン残基であり、 R^2 がアセチル基であり、 R^3 がメチル基である化合物) が得られた。

化合物 11 : 1.035 mg (49.4%)

Rf = 0.515 (クロロホルム : メタノール = 15 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, TMS, CDCl_3) δ_{H} ; 0.926(d, 3H, $J=7.3\text{Hz}$, CH_3)、1.014

(s, 3H, CH₃)、1.538(s, 3H, CH₃)、1.878、2.030、2.045、2.148、2.159 (4s, 15H, 4Ac)、2.795[dd, 1H, J=4.4, 12.5Hz, H-3eq(NeuAc)]、3.788(s, 3H, OCH₃)、4.022[dd, 1H, J=6.2, 12.5Hz, H-9(NeuAc)]、4.043[q, 1H, J=10.6Hz, H-5(NeuAc)]、4.262[dd, 1H, J=2.9, 12.5Hz, H-9' (NeuAc)]、4.278(d, 1H, J=18.7Hz, H-21)、4.920[ddd, 1H, J=4.8, 10.6, 12.1Hz, H-4(NeuAc)]、5.111 (d, 1H, J=18.7Hz, H-21)、5.173(d, 1H, J=10.3Hz, NH)、5.286[dd, 1H, J=2.2, 9.5Hz, H-7(NeuAc)]、5.475[ddd, 1H, J=2.9, 6.2, 9.5Hz, H-8(NeuAc)]、6.107 (s, 1H, H-4)、6.325(dd, 1H, J=1.8, 10.3Hz, H-1)、7.218(d, 1H, J=10.3Hz, H-2)、

C₄₂H₅₆N₁F₁₀O₁₇ として

理論値 C ; 58.26, H ; 6.52, N ; 1.62

実測値 C ; 58.31, H ; 6.55, N ; 1.59

化合物 1 2 : 0.347 g (16.6%)

R_f = 0.545 (クロロホルム : メタノール = 15 : 1)

¹H-NMR(500 MHz, TMS, CDCl₃) δ_H ; 0.855(d, 3H, J=7.3Hz, CH₃)、1.028 (s, 3H, CH₃)、1.547(s, 3H, CH₃)、1.896、1.997、2.030、2.047、2.155 (5s, 15H, 5Ac)、2.556[dd, 1H, J=4.8, 12.8Hz, H-3eq(NeuAc)]、3.821(s, 3H, OCH₃)、4.098[q, 1H, J=10.3Hz, H-5(NeuAc)]、4.498(d, 1H, J=17.6Hz, H-21)、4.807(d, 1H, J=17.6Hz, H-21)、5.241[dt, 1H, J=2.6, 7.3Hz, H-8(NeuAc)]、5.399[dt, 1H, J=4.8, 11.0Hz, H-4(NeuAc)]、5.620(d, 1H, J=10.3Hz, NH)、6.114(s, 1H, H-4)、6.333(dd, 1H, J=1.8, 9.9Hz, H-1)、7.218(d, 1H, J=9.9 Hz, H-2)。

C₄₂H₅₆N₁F₁₀O₁₇ として

理論値 C ; 58.26, H ; 6.52, N ; 1.62

実測値 C ; 58.04, H ; 6.75, N ; 1.60

化合物 1 1 989 mg (1.142 mmol) をメタノール 15 ml に溶かし、1 N ナトリウムメトキシド 500 μl を加え、20℃で6時間攪拌した。反応液を減圧留去後、残渣をメタノール 10 ml、水 3 ml に溶解し、20℃で18時間攪拌した。反応液を減圧留去し、残渣をセファデックス LH-20 (メタノール溶出) で精

製し、化合物 13 (式 (I) において R^1 が式 (IV) で表されるデキサメタゾン残基であり、 R^2 が水素原子であり、 R^3 がナトリウムである化合物) を得た。

化合物 13 : 749 mg (93%)

$R_f = 0.459$ (ブタノール : エタノール : 水 = 2 : 1 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, TMS, CD_3OD) δ_{H} ; 0.841(d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$, CH_3)、1.007(s, 3H, CH_3)、1.584(s, 3H, CH_3)、1.721[t, 1H, $J=12.1\text{Hz}$, H-3ax(NeuAc)]、2.013(s, 3H, NAc)、2.870[dd, 1H, $J=2.9, 11.7\text{Hz}$, H-3eq(NeuAc)]、3.900[m, 1H, H-8(NeuAc)]、4.602(d, 1H, $J=18.3\text{Hz}$, H-21)、4.675(d, 1H, $J=18.3\text{Hz}$, H-21)、6.070(s, 1H, H-4)、6.284(dd, 1H, $J=1.8, 10.3\text{Hz}$, H-1)、7.408(d, 1H, $J=10.3\text{Hz}$, H-2)。

化合物 12 307 mg (0.355 mmol) をメタノール 10 ml に溶解し、1 N ナトリウムメトキシド 200 μl を加え、20 $^{\circ}\text{C}$ で 6 時間攪拌した。反応液を減圧留去後、残渣をメタノール 10 ml、水 1 ml に溶解し、20 $^{\circ}\text{C}$ で 18 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、残渣をセファデックス LH-20 (メタノール溶出) で精製し、化合物 14 (式 (II) において R^1 が式 (IV) で表されるデキサメタゾン残基であり、 R^2 が水素原子であり、 R^3 がナトリウムである化合物) を得た。

化合物 14 : 179 mg (72%)

$R_f = 0.459$ (ブタノール : エタノール : 水 = 2 : 1 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, TMS, CD_3OD) δ_{H} ; 0.826(d, 3H, $J=7.3\text{Hz}$, CH_3)、1.001(s, 3H, CH_3)、1.587(s, 3H, CH_3)、1.978(s, 3H, NAc)、2.449[dd, 1H, $J=5.1, 12.8\text{Hz}$, H-3eq(NeuAc)]、3.399[d, 1H, $J=9.5\text{Hz}$, H-6(NeuAc)]、3.644[dd, 1H, $J=5.5, 11.4\text{Hz}$, H-9(NeuAc)]、3.708[d, 1H, $J=11.4\text{Hz}$, H-7(NeuAc)]、3.789[dd, 1H, $J=2.9, 11.4\text{Hz}$, H-9' (NeuAc)]、3.945[t, 1H, $J=10.3\text{Hz}$, H-5(NeuAc)]、4.111[dt, 1H, $J=5.1, 9.9\text{Hz}$, H-4(NeuAc)]、4.237[m, 1H, H-8(NeuAc)]、4.295[d, 1H, $J=18.3\text{Hz}$, H-21)、4.612(d, 1H, $J=18.3\text{Hz}$, H-21)、6.069(s, 1H, H-4)、6.291(dd, 1H, $J=1.8, 9.9\text{Hz}$, H-1)、7.419(d, 1H, $J=10.3\text{Hz}$, H-2)。

実施例 3

活性化したモレキュラーシーブ 4 A 1.5 g にビタミン D_3 (化合物 20) 301

mg (0.784 mmol)、 $\text{Hg}(\text{CN})_2$ 212 mg (0.82 mmol)、 HgBr_2 96 mg (0.26 mmol)、クロロホルム 2 ml を加え、 -10°C でクロロホルム 2 ml に溶解した 2-クロロ-4,7,8,9-テトラ-O-アセチル-N-アセチルノイラミン酸メチル (化合物 2) (Cl 体) 200 mg (0.392 mmol) を加え、そのまま 40 時間攪拌した。反応液をセライト濾過後留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (60 g、エーテル:エタノール=24:1、次いで 300 g、トルエン:メタノール=10:1) で精製した。化合物 21 (式 (I) において R^1 が式 (V) で表されるビタミン D₃ 残基であり、 R^2 がアセチル基であり、 R^3 がメチル基である化合物) 及び化合物 22 (式 (II) において R^1 が式 (V) で表されるビタミン D₃ 残基であり、 R^2 がアセチル基であり、 R^3 がメチル基である化合物) が得られた。

化合物 21: 47 mg (1.4%)

$\text{Rf} = 0.23$ (トルエン:メタノール=10:1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, TMS, CDCl_3) δ_{H} : 0.556 (s, 3H, CH_3)、0.864、0.868 (2d, 6H, $\text{J}=6.6\text{Hz}$, 2CH_3)、0.919 (d, 3H, $\text{J}=6.6\text{Hz}$, CH_3)、1.888、2.019、2.027、2.132、2.156 (5s, 15H, 5Ac)、2.572 [dd, 1H, $\text{J}=4.3$, 12.8Hz , H-3eq(NeuAc)]、3.787 (s, 3H, OCH_3)、4.169 (dd, 1H, $\text{J}=5.5$, 12.1Hz , H-9(NeuAc))、4.337 [dd, 1H, $\text{J}=2.6$, 12.5Hz , H-9' (NeuAc)]、4.794 [d, 1H, $\text{J}=2.6\text{Hz}$, $\text{C}=\text{CHH}$]、4.867 [m, 1H, H-4(NeuAc)]、5.008 (bs, 1H, $\text{C}=\text{CHH}$)、5.117 (d, 1H, $\text{J}=9.9\text{Hz}$, NH)、5.326 (dd, 1H, $\text{J}=1.5$, 7.7Hz , H-7(NeuAc))、5.383 [ddd, 1H, $\text{J}=2.9$, 5.9 , 7.7Hz , H-8(NeuAc)]、6.036 (d, 1H, $\text{J}=11.7\text{Hz}$, H-6又はH-7)、6.231 (d, 1H, $\text{J}=11.4\text{Hz}$, H-6又はH-7)。

化合物 22: 4.5 mg (1.3%)

$\text{Rf} = 0.24$ (トルエン:メタノール=10:1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, TMS, CDCl_3) δ_{H} : 0.552 (s, 3H, CH_3)、0.863、0.868 (2d, 6H, $\text{J}=6.6\text{Hz}$, 2CH_3)、0.917 (d, 3H, $\text{J}=6.2\text{Hz}$, CH_3)、1.874、1.995、2.013、2.075、2.134 (5s, 15H, 5Ac)、2.541 [dd, 1H, $\text{J}=4.8$, 13.1Hz , H-3eq(NeuAc)]、3.837 (s, 3H, OCH_3)、4.812、5.043 (2bs, 2H, $\text{C}=\text{CHH}$)、5.133 [m, 1H, H-8(NeuAc)]、5.260 [m, 1H, H-4(NeuAc)]、5.992 (d, 1H, $\text{J}=11.4\text{Hz}$, H-6又はH-7)、6.100 (d, 1

H, $J=11.0\text{Hz}$, H-6又はH-7)。

化合物 2 1 18 mg ($20.9\text{ }\mu\text{mol}$)をメタノール2 mlに溶かし、1 Nナトリウムメトキシド30 μl を加え、 20°C で20時間攪拌した。反応液を減圧留去した。残渣をメタノール2 ml、水1 mlに溶かし、 20°C で20時間攪拌した後、減圧留去し、残渣をセファデックスLH-20 (メタノール溶出)で精製し、化合物 2 3 (式 (I) において R^1 が式 (V) で表されるビタミンD₃ 残基であり、 R^2 が水素原子であり、 R^3 がナトリウムである化合物)を得た。

化合物 2 3 : 14.7 mg (100%)

R_f = 0.462 (酢酸エチル:エタノール:水 = 5:2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, TMS, CD_3OD) δ_{H} ; 0.554(s, 3H, CH_3 -18)、0.877、0.880(2d, 6H, CH_3 -26及び27)、0.941(d, 3H, CH_3 -21)、1.541[t, 1H, $J=12.1\text{Hz}$, H-3ax(NeuAc)]、2.014(s, 3H, NAc)、2.834[dd, 1H, $J=4.4, 12.1\text{Hz}$, H-3eq(NeuAc)]、3.692[dd, 1H, $J=4.8, 11.4\text{Hz}$, H-9(NeuAc)]、3.831[dd, 1H, $J=2.6, 11.4\text{Hz}$, H-9' (NeuAc)]、3.916[m, 1H, H-8(NeuAc)]、4.154(m, 1H, H-3)、4.689、4.974(2bs, 2H, 2H-19)、5.998(d, 1H, $J=11.0\text{Hz}$, H-6又はH-7)、6.213(d, 1H, $J=11.4\text{Hz}$, H-6 又はH-7)。

実施例 4

デキサメタゾン (化合物 1 0) 7.00 gをテトラヒドロフラン130 mlに溶解し、モレキュラーシーブ4A 7 g及び2-クロロ-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-N-アセチルノイラミン酸メチル (化合物 2) (Cl 体) 11.08 gを加えた後、 -40° でアルゴン気流下テトラヒドロフランに溶解したシリバートリフレート5.55 gを加えた。徐々に温度を室温まで戻しながら1.5時間攪拌した後、更に化合物 2 を4.63 g加えて室温で一晩攪拌した。反応液をろ過し、ろ液の溶媒を減圧留去後、残渣を酢酸エチル200 mlに溶解し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 20:1) にて分離精製し、化合物 1 1の白色粉末9.26 g (収率59.4%)を得た。また、原料化合物 1 0を1.72 g (24.6%)回収した。化合物 1 1は更に酢酸エチルに

て再結晶し無色結晶5.89 gを得た。

〔化合物11（結晶）の物性値〕

分子量 865.90

融点 156℃

化合物11 2.98 gをメタノール20 mlに溶解し、0℃で1 Nナトリウムメトキシド0.7 mlを加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去後、残渣に水10 ml及び、1 Nナトリウムメトキシド3.4 mlを加え室温で30分間攪拌した。反応液をセファデックスLH-20にのせメタノールで溶出し、得られた画分の溶媒を減圧留去し、化合物13の白色粉末2.30 g（収率94.7%）を得た。化合物13は更にメタノールにて再結晶し無色結晶1.20 gを得た。

〔化合物13（結晶）の物性値〕

分子量 705.71

融点 214℃（分解）

【試験例】

次に本発明の化合物13（シアリルデキサメタゾン）の各種薬理試験の方法及び結果について説明する。

試験例1 アルサス反応に対する作用

実験材料および方法

1) 実験動物

ハートレイ系雄性モルモットはSLCより購入し、1週間予備飼育した後、実験に用いた。なお、動物は $23 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ の動物室で飼育し、固形飼料（RG-RO；オリエンタル酵母）と水は自由摂取させた。

2) 使用薬物

シアリルデキサメタゾン（化合物13及び14）、デキサメタゾン（和光純薬）、デキサン（メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム；富士製薬工業）

実験方法

250 g前後のモルモットに、抗オバルブミンウサギ血清2.5 ml/kgを静脈内に投与することにより感作した。その30分後に、0.025 mgおよび0.050 mg

を含むオバルブミン溶液0.05mlを前日剪毛しておいた腹部に各2カ所ずつ計4カ所皮内投与し反応を惹起した。抗原投与し2時間後の各刺激部位における出血の面積を測定し反応の程度の指標とした。薬物は抗原投与の1, 2, 4, 6時間前にそれぞれ静脈内投与あるいは皮下投与した。

4) 実験結果

シアリルデキサメタゾン (α 体) (化合物13) 静脈内投与は1, 2, 4, 6時間前投与でそれぞれ40、76、59及び53%、すなわち、2時間前投与で最も強く抑制し、デキサメタゾン (1, 2, 4, 6時間前投与でそれぞれ20、30、63及び57%抑制) の4時間前皮下投与と同程度であった。

シアリルデキサメタゾン (β 体) (化合物14) は1, 2, 4, 6時間前静脈内投与で22、39、41及び36%抑制した。

デキサン静脈内投与は1時間前投与で約32%抑制したが、2, 4, 6時間前投与での抑制は26、25及び23%であった。

デキサメタゾンが4時間前投与で最大の抑制効果を示したのに対し、他のデキサメタゾン誘導体は1, 2時間前投与で最も強く抑制した。

5) 考察

デキサンはメタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウムを含有する水性注射液であり、静脈注射でデキサメタゾンと同様広範な疾患に適応できる。しかし、アルサス反応における効力はデキサメタゾンと比べかなり弱いものであった (デキサメタゾンの約1/2)。これに対し、シアリルデキサメタゾン (α 体) は2時間前投与での抑制効果がデキサメタゾンの4時間前投与の効果と同程度であり、デキサンよりも効力が強いことが示された。

このように、シアリルデキサメタゾンはデキサメタゾンの効力を増強はしなかったものの、他の水性デキサメタゾン誘導体よりも強い効果を有する有用な化合物であることがわかった。

試験例2 カラゲニン足趾浮腫 (抗炎症)

デキサメタゾン及びデキサメタゾン誘導体の抗炎症作用の効力比較をするために代表的な炎症モデルであるカラゲニン足趾浮腫に対する作用を検討した。

体重200g前後のラットを用い、左後肢足の容積を測定した後、起炎物質として1%λ-カラゲニン溶液0.1mlを左後肢足趾に皮下投与して浮腫を惹起した。6時間後の足の容積を測定し、浮腫率を算出し、生理食塩水投与群に対する抑制率を算出した。被験薬は起炎物質投与と同時に皮下又は静脈内投与した。

シアリルデキサメタゾン（化合物13）はリン酸デキサメタゾンの約1/10、メタスルホ安息香酸デキサメタゾンの約1/3の効力であった。

試験例3 カラゲニン肉芽腫（抗炎症）

デキサメタゾン誘導体の抗炎症作用の効力比較をするために肉芽腫形成に対する作用を検討した。

体重100～120gのラットを1群6匹として使用した。エーテル麻酔下にラットの背部皮下に8mlの空気を注入し、翌日起炎物質として2%λ-カラゲニン4mlを注入した。被験薬はカラゲニン注入後5、6、7日に静脈内投与した。8日目に放血致死させ肉芽腫を注意深く剝離し、内容物の浸出液量及び肉芽腫の重量を測定し、生理食塩水投与群に対する抑制率を算出した。

シアリルデキサメタゾン（化合物13）はリン酸デキサメタゾンの1/5～1/3程度の効力であった。

試験例4 PCA反応（同種PCA反応）（I型アレルギー）

デキサメタゾン誘導体のI型アレルギーに対する効力比較をするために典型的なI型アレルギーのモデルであるPCA反応に対する作用を検討した。

抗オバルブミンIgE抗体を含む抗血清を前日剪毛しておいたラット背部に0.1ml皮内投与して受動的に感作した。感作48時間後に抗原（オバルブミン、25mg/kg）及びエバンスブルー（12.5mg/kg）を静脈内投与（5ml/kg）し、PCA反応を惹起させた。30分後に放血後、皮膚を剝離して内部の反応部位の面積を測定した。被験薬は抗原チャレンジ3時間前に投与した。

シアリルデキサメタゾン（化合物13）はリン酸デキサメタゾンの約1/10、メタスルホ安息香酸デキサメタゾンの約3倍の効力であった。

試験例 5 フォルスマン (Forssman) 反応 (気道抵抗法) (II型アレルギー)

デキサメタゾン誘導体のII型アレルギーに対する効力比較をするためにフォルスマン反応 (気道抵抗法) に対する作用を検討した。

モルモットをペントバルビタールで麻酔し、気管にY字型カニューレを挿入して1分間に70回の頻度で人工呼吸を行った。1回の送気量は3.5~4.5 ml、送気圧は10 cm H₂Oとした。カニューレの側枝は水槽に導き、10 cm H₂Oに打ち勝って出てくる余剰空気をニューモタコグラフ (pneumotachograph) を介して流速としてとらえ、インテグレータを用いて流量に換算した。フォルスマン抗血清は生理食塩水で5倍希釈し、体重100 g当たり0.1 mlを静脈内に注射して反応を惹起した。被験薬はフォルスマン抗血清投与1時間前に静脈内投与した。

シアリルデキサメタゾン (化合物13) 及びリン酸デキサメタゾンともに1 mg/kgでフォルスマン反応を抑制した。

試験例 6 受身アルサス反応 (モルモット)

デキサメタゾン誘導体のIII型アレルギーに対する効力比較をするために典型的なIII型アレルギーのモデルであるアルサス反応に対する作用を検討した。

体重250 g前後のモルモットに、抗オバルブミンウサギ血清2.5 ml/kgを静脈内に投与することにより感作した。その30分後に、0.025 mg及び0.050 mgを含むオバルブミン溶液0.050 mlを前日剪毛しておいた腹部に各2カ所ずつ計4カ所皮内投与し反応を惹起した。抗原投与2時間後の各刺激部位における発赤面積を測定し反応の程度の指標とした。被験薬は抗原投与3時間前に静脈内投与した。

シアリルデキサメタゾン (化合物13) はリン酸デキサメタゾン、メタスルホ安息香酸デキサメタゾンの約10倍の効力であった。

試験例 7 受身アルサス反応 (ラット) (III型アレルギー)

デキサメタゾン誘導体のIII型アレルギーに対する効力比較をするために典型的なIII型アレルギーのモデルであるアルサス反応に対する作用を検討した。

体重150 g前後のラットに抗オバルブミンウサギ血清0.5 ml/150 gを静

脈内に投与することにより感作した。その30分後に、オバルブミン溶液0.025mg/0.1mlを左側足趾皮下に注射してアルサス反応を惹起させた。抗原投与後2～5時間後の足の容積を測定し、生理食塩水投与群に対する抑制率を算出した。被験薬は静脈内投与した。

シアリルデキサメタゾン（化合物13）はリン酸デキサメタゾンの約1/3の効力であった。

試験例8 遅延型接触性皮膚反応（IV型アレルギー）（細胞性免疫）

デキサメタゾン誘導体のIV型アレルギーに対する効力比較をするためにIV型アレルギーのモデルである接触性皮膚炎に対する作用を検討した。

ICR系雄性マウスを用い、剪毛したマウスの腹部に、7%塩化ピクリル・アセトン溶液0.1mlを塗布し感作した。6日後に右耳に7%塩化ピクリル・アセトン溶液10 μ lを塗布し、皮膚炎を惹起した。反応惹起24時間後に耳介の一部をパンチしその重量を測定した。被験薬は抗原投与1時間前に尾静脈内より投与した。

シアリルデキサメタゾン（化合物13）は1mg/kgから抑制効果（約22%）が認められたのに対し、リン酸デキサメタゾンは1mg/kgでは効果は認められなかった。10mg/kgでは両薬物ともほぼ同程度の抑制効果（約50%）が認められた。

試験例9 免疫抑制作用（液性免疫抑制作用）

デキサメタゾン誘導体の液性免疫に対する効力を比較するためにPFC産生に対する作用を検討した。

7週令のDBA/2マウスに10%ヒツジ赤血球（SRBC）0.2mlを静脈内に投与して免疫した。免疫4日後に脾臓を摘出し、単細胞浮遊液とし、2.5 $\times 10^6$ Cells/mlに調製した。試験管に細胞浮遊液0.8ml、50%SRBC0.1ml、乾燥補体0.1mlを混合し、カニンガムチャンバーに注入した。37℃で1時間インキュベートした後、溶血斑（プラーク）を数えて脾細胞数10 6 個当たりのPFC数及び総PFC数を算出した。被験薬は免疫日より4日間、皮下投与した。

リン酸デキサメタゾン及びメタスルホ安息香酸デキサメタゾンは0.01 mg/kgから液性免疫の抑制が認められたのに対し、シアリルデキサメタゾン（化合物13）は1 mg/kgから抑制効果が認められた。（感染症誘発等に関与する液性免疫抑制作用は弱いと考える）

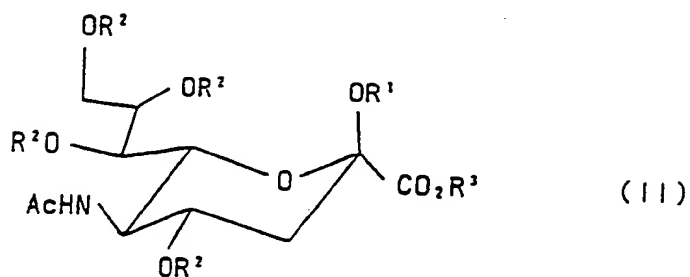
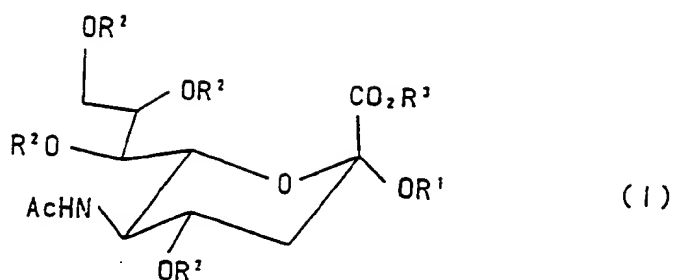
試験例10 簡易急性毒性試験

デキサメタゾン誘導体の急性毒性を比較するために簡易急性毒性試験をした。雄マウスの静脈より生理食塩水に溶解した薬物を1回投与し、これを第1日目として毎日体重測定及び症状観察を行い、投与72時間後に生死の判定を行った。また、生存している動物においては引き続き一週間後まで体重測定及び症状観察を行った。

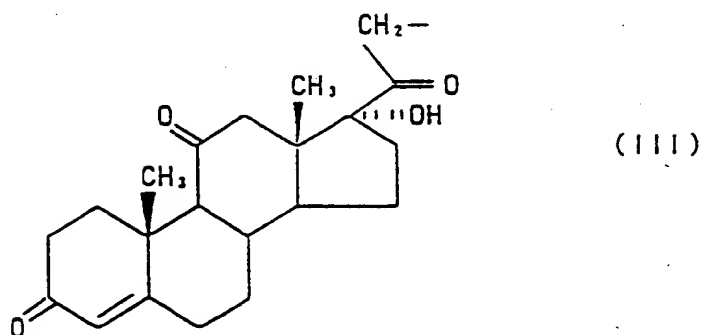
リン酸デキサメタゾンが1800 mg/kg、メタスルホ安息香酸デキサメタゾンが800 mg/kgでそれぞれ100%死亡した。一方シアリルデキサメタゾン（化合物13）は4000 mg/kg投与で1例死亡し、投与直後の動物に運動停止が見られたが数分後に回復し、3000 mg/kg、2000 mg/kg、1000 mg/kg投与では全く影響を及ぼさなかった。リン酸デキサメタゾン1200 mg/kg、900 mg/kg投与では投与直後の動物に運動停止、眼瞼下垂が見られ、5時間後の一般症状において運動性が低下していた。メタスルホ安息香酸デキサメタゾン400 mg/kgにおいて投与30分後に2例痙攣を起した後死亡し、300 mg/kgで尾の壊死が見られた。さらに体重はリン酸デキサメタゾン1200 mg/kgで減少したのに対しシアリルデキサメタゾン（化合物13）3000 mg/kgでは変化はなかった。

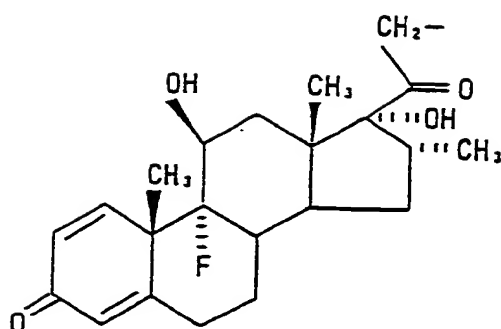
請求の範囲

1. 下記の一般式 (I) 又は (II) で表されるシアリルスteroid又はその塩。

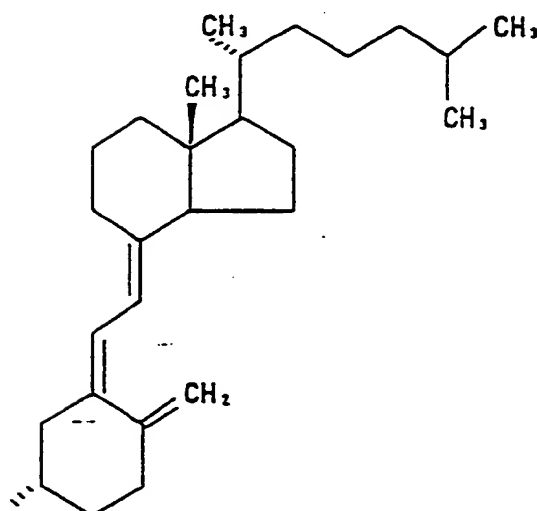


式中 R^1 は下記の式 (III)、(IV) 又は (V) で表されるステロイド残基であり、 R^2 は水素原子又はアセチル基であり、 R^3 は水素原子又は低級アルキル基である。





(IV)



(V)

2. 一般式 (I) で表されるシアリルステロイドであって、 R^1 が式 (III) で表されるステロイド残基であり、 R^2 がアセチル基であり、 R^3 がメチル基である請求項 1 記載のシアリルステロイド又はその塩。
3. 一般式 (II) で表されるシアリルステロイドであって、 R^1 が式 (III) で表されるステロイド残基であり、 R^2 がアセチル基であり、 R^3 がメチル基である請求項 1 記載のシアリルステロイド又はその塩。
4. 一般式 (I) で表されるシアリルステロイドであって、 R^1 が式 (III) で表されるステロイド残基であり、 R^2 が水素原子であり、 R^3 がナトリウム原子である請求項 1 記載のシアリルステロイド又はその塩。
5. 一般式 (II) で表されるシアリルステロイドであって、 R^1 が式 (III) で表されるステロイド残基であり、 R^2 が水素原子であり、 R^3 がナトリウム原子

である請求項1記載のシアリルステロイド又はその塩。

6. 一般式(I)で表されるシアリルステロイドであって、 R^1 が式(IV)で表されるステロイド残基であり、 R^2 がアセチル基であり、 R^3 がメチル基である請求項1記載のシアリルステロイド又はその塩。
7. 一般式(II)で表されるシアリルステロイドであって、 R^1 が式(IV)で表されるステロイド残基であり、 R^2 がアセチル基であり、 R^3 がメチル基である請求項1記載のシアリルステロイド又はその塩。
8. 一般式(I)で表されるシアリルステロイドであって、 R^1 が式(IV)で表されるステロイド残基であり、 R^2 が水素原子であり、 R^3 がナトリウム原子である請求項1記載のシアリルステロイド又はその塩。
9. 一般式(II)で表されるシアリルステロイドであって、 R^1 が式(IV)で表されるステロイド残基であり、 R^2 が水素原子であり、 R^3 がナトリウム原子である請求項1記載のシアリルステロイド又はその塩。
10. 一般式(I)で表されるシアリルステロイドであって、 R^1 が式(V)で表されるステロイド残基であり、 R^2 がアセチル基であり、 R^3 がメチル基である請求項1記載のシアリルステロイド又はその塩。
11. 一般式(II)で表されるシアリルステロイドであって、 R^1 が式(V)で表されるステロイド残基であり、 R^2 がアセチル基であり、 R^3 がメチル基である請求項1記載のシアリルステロイド又はその塩。
12. 一般式(I)で表されるシアリルステロイドであって、 R^1 が式(V)で表されるステロイド残基であり、 R^2 が水素原子であり、 R^3 がナトリウム原子である請求項1記載のシアリルステロイド又はその塩。
13. 一般式(II)で表されるシアリルステロイドであって、 R^1 が式(V)で表されるステロイド残基であり、 R^2 が水素原子であり、 R^3 がナトリウム原子である請求項1記載のシアリルステロイド又はその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00466

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07H15/203, C07J17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07H15/20-256, C07J5/00-17/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Biochemistry, Vol. 8 (No. 3), pp. 1188-99, (1969), V.R. Mattox et al., "Synthesis of c-21glucosiduronates of cortisone and related corticosteroids"	1-9
A	Helvetica Chimica Acta, Vol. 66, (No. 7), pp. 2093-2102, (1983), A. Fuerst et al., "Synthesis of β -D-glucopyranosides of some hydroxylated Vitamin D compounds"	1, 10-13
A	EP, A1, 123485 (Univ. of California), October 31, 1984 (31. 10. 84), & WO, A, 84-4041 & JP, A, 60-501105	1-9
A	EP, A1, 112332 (Massachusetts Gen Hospital), July 4, 1984 (04. 07. 84), & WO, A, 84-107 & JP, A, 59-501264	1, 10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

June 17, 1993 (17. 06. 93)

Date of mailing of the international search report

July 6, 1993 (06. 07. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁵ C07H15/203, C07J17/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁵ C07H15/20-256, C07J5/00-17/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Biochemistry, vol. 8 (No 3), pp1188-99, (1969), V.B.Mattox et. al. "Synthesis of c-21 glucosiduronates of cortisone and related corticosteroids"	1-9
A	Helvetica Chimica Acta, vol. 66, (No 7) pp2093-2102, (1983), A. Fuerst et. al. "Synthesis of β -D-glucopyranosides of some hydroxylated Vitamin D compounds"	1, 10-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17.06.93

国際調査報告の発送日

06.07.93

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

4 C 7 8 2 2

電話番号 03-3581-1101 内線

3452

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, A1, 123485 (Univ. of California) 31. 10月. 1984 (31. 10. 84) & WO, A, 84-4041 & JP, A, 60-501105	1-9
A	EP, A1, 112332 (Massachusetts Gen Hospital) 4. 7月. 1984 (04. 07. 84) & WO, A, 84-107 & JP, A, 59-501264	1, 10

様式 PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1992年7月)